

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : 2.121.394  
IA n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)

(21) N° d'enregistrement national : 71.00498  
IA utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

(13) DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 8 janvier 1971, à 15 h 47 mn.  
(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 34 du 25-8-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k:27/00//C 07 c 103/00, C 07 d 27/00.

(71) Déposant : Établissement public dit : AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA  
RECHERCHE, Tour Aurore, Cedex n. 5, 92 Paris Défense.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Procédé d'obtention de dérivés d'acides indole carboxyliques et produits préparables par ce  
procédé.

(72) Invention de : Jacques Bourdais.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15<sup>e</sup>)

71 00498

1

2121394

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés d'acides indole carboxyliques. Elle concerne aussi de nouveaux dérivés de ce type qui peuvent être obtenus par ce procédé.

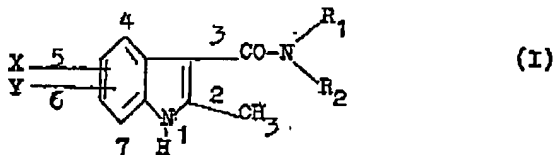
5

Elle a pour but de donner une voie d'accès aux amides de l'acide méthyl-2 indole carboxylique et de procurer des composés nouveaux appartenant à cette série. Un autre but est d'enrichir l'arsenal des médicaments ainsi que celui des auxiliaires pour l'agriculture.

10

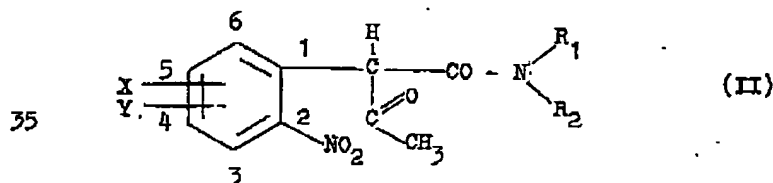
Les dérivés amidés d'acide méthyl-2 indole carboxylique-3 qui peuvent être préparés selon l'invention répondent à la formule I

15



dans laquelle les symboles  $R_1$  et  $R_2$  désignent des représentants, identiques ou différents, de la classe constituée par l'hydrogène et les radicaux alcoyles, aralcoyles, aryles et hétérocycliques (tels que pyridyle et benzothiazolyle) sans ou avec substituants et les symboles X et Y désignent des représentants, identiques ou différents, de la classe constituée par l'hydrogène, les halogènes, le groupe trifluorométhyle, le groupe nitro, le groupe amino et les groupes carboxyliques et sulfoniques ainsi que leurs dérivés fonctionnels.

Le procédé conforme à la présente invention est caractérisé par le fait qu'on réduit un dérivé d'acide (nitro-2 phényl)-2 acétylacétique répondant à la formule II



(dans laquelle les symboles  $R_1$  et  $R_2$  et X et Y ont les significations indiquées ci-dessus) ce qui entraîne une cyclisation conduisant au composé indolique, vraisemblablement par séparation d'une

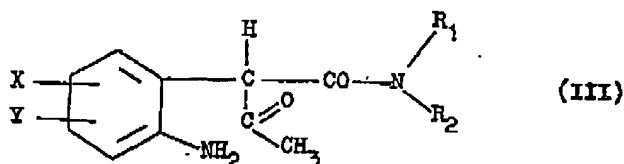
71 00498

2

2121394

molécule d'eau à partir d'un dérivé intermédiaire d'acide  
(amino-2 phényl)-2 acétylacétique répondant à la formule III

5



10 dans laquelle les symboles ont les significations indiquées  
ci-dessus.

Lorsque, dans le composé (II), X ou Y désigne NO<sub>2</sub>,  
celui-ci peut être également réduit en groupe amino.

On peut effectuer la réduction par de l'hydrogène  
15 en présence d'un catalyseur d'hydrogénation. Si l'on utilise  
comme catalyseur du palladium monté sur un support, par exemple sur  
du charbon, on conduit la réduction de préférence à la tempéra-  
ture ordinaire, dans un diluant tel que l'éthanol ou l'acide  
acétique, sous une pression égale ou supérieure à l'atmosphère.

20 On peut aussi réduire les dérivés nitrés (II) par des composés  
réducteurs, en particulier du zinc en poudre dans l'acide acétique.

Les composés répondant à la formule II et utilisés  
comme intermédiaires pour la synthèse des composés (I) sont  
nouveaux et font partie de l'invention ; il s'agit des diméthyla-  
25 mides des acides (nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

(chloro-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

(chloro-5 nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

(fluoro-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

30 (trifluorométhyl-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacéti-  
que et

(dinitro-2,4 phényl)-2 acétylacétique,

de l'anilide de l'acide (trifluorométhyl-4 nitro-2 phényl)-2  
acétylacétique, des N-benzyl-amides des acides (nitro-2 phényl)-2  
acétylacétique et (trifluorométhyl-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacé-  
35 tique et du N-(pyridyl-2)-amide ainsi que du benzothiazolyl-amide  
de l'acide (trifluorométhyl-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacétique.

On peut préparer un tel composé par condensation  
du dérivé amidé correspondant d'acide acétylacétique, sous forme  
de composé sodé, avec le nitro-2 halogéno benzène éventuellement  
40 porteur du ou des substituants juxta-nucléaires appropriés, la  
réaction étant conduite de préférence, dans du diméthyl-formamide.

71 00498

3

2121394

Les nouveaux dérivés d'acide méthyl-2 indole-carboxylique-3, qui peuvent être obtenus selon ce procédé et qui font partie de l'invention sont les diméthyl-amides des acides méthyl-2 indole carboxylique-3, méthyl-2 chloro-5 indole carboxylique-3, méthyl-2 chloro-6 indole carboxylique-3, méthyl-2 fluoro-6 indole carboxylique-3, méthyl-2 trifluorométhyl-6 indole carboxylique-3 et méthyl-2 nitro-6 indole carboxylique-3, l'anilide de l'acide méthyl-2 triflubrométhyl-6 indole carboxylique-3, les N-benzyl-amides des acides méthyl-2 indole carboxylique-3 et méthyl-2 trifluorométhyl-6 indole carboxylique-3 et le N-(pyridyl-2)-amide ainsi que le benzothiazolyl-amide de l'acide méthyl-2 trifluorométhyl-6 indole carboxylique-3.

Les nouveaux composés peuvent être utilisés en thérapeutique, notamment comme agents anti-inflammatoires, analgésiques et tranquillisants. Ils peuvent être également utilisés comme fongicides et herbicides ainsi que comme intermédiaires pour la synthèse d'autres composés.

Les exemples suivants, non limitatifs, illustrent l'invention. Les températures sont en degrés centigrades.

20 EXEMPLE 1 :

Diméthylamide de l'acide méthyl-2 indole carboxylique-3.

On hydrogène sous 30 atmosphères, à la température ordinaire, pendant 3 heures, 8,1 g (0,032 mole) de diméthylamide d'acide (nitro-2 phényl)-2 acétylacétique dans 100 ml d'éthanol, en présence de 0,5 g de charbon palladié à 10 %. Après avoir filtré à chaud pour enlever le catalyseur et rincé le filtre avec du diméthylformamide chaud, on évapore les filtrats sous vide. En reprenant le résidu avec de l'éther, on obtient 4,6 g (rendement de 71 %) d'amide indolique, fondant à 220°. Le point de fusion est inchangé après recristallisation dans l'éthanol.

On prépare de la manière suivante le diméthylamide utilisé comme matière première.

On forme le dérivé sodé du N,N-diméthyl acétylacétamide en ajoutant, peu à peu, une solution de 12,9 g (0,1 mole) de cet amide dans 50 ml de diméthylformamide à une suspension de 4,8 g (0,2 mole) d'hydruure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide, maintenue agitée pendant 2 heures, à la température de 20°. On ajoute alors au mélange, en l'espace de 1 heure et à la température de 40°, une solution de 14,1 g (0,1 mole) de nitro-2

71 00498

4

2121394

fluorobenzène dans 50 ml de diméthylformamide. Après avoir poursuivi pendant 3 heures l'agitation du mélange maintenu à 40°, on filtre celui-ci. On acidifie le filtrat par de l'acide acétique, on évapore le solvant sous vide et on reprend le résidu par 5 de l'eau et du chloroforme. On sèche la solution chloroformique sur  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  et on chasse le solvant. On obtient un résidu que l'on recristallise dans l'éthanol : on obtient 10,9 g (rendement de 44 %) du diméthyl-amide de l'acide (nitro-2 phényl)-2 acétylacétique :  $F = 114^\circ$ .

## 10 EXEMPLE 2 :

Anilide de l'acide méthyl-2 trifluorométhyl-6 indole carboxylique-3.

On hydrogène sous 30 atmosphères, à la température ordinaire, pendant 2 heures, 18,3 g (0,05 mole) d'anilide d'acide 15 (nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 acétylacétique dans 150 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de charbon palladié à 10 %. Après avoir filtré à chaud pour éliminer le catalyseur et rincé le filtre, plusieurs fois, avec du diméthylformamide chaud, on évapore les filtrats sous vide. En reprenant le résidu par du 20 méthanol, on obtient 12,1 g (rendement de 76 %) de l'anilide attendu, fondant à 270°, le point de fusion ne change pas après recristallisation dans du diméthylformamide.

On prépare de la manière suivante l'anilide utilisé comme matière première.

25 On ajoute, peu à peu, une solution de 17,7 g (0,1 mole) d'acétylacétanilide dans 50 ml de diméthylformamide à une suspension de 4,8 g (0,2 mole) d'hydruure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide. Au dérivé sodé ainsi formé, on ajoute, en l'espace d'une heure, une solution de 22,6 g (0,1 mole) de nitro-2 30 trifluorométhyl-4 chlorobenzène dans 100 ml de diméthylformamide en agitant et en maintenant la température à 30°. On poursuit l'agitation du mélange, à la température ordinaire, pendant 15 heures. Après avoir filtré celui-ci, on acidifie le filtrat par HCl 10N et on chasse le solvant, sous vide. On reprend 35 le résidu par de l'eau et du chloroforme. Après avoir séché la solution chloroformique, on chasse le solvant et on provoque la cristallisation du résidu en le triturant avec un peu d'éthanol. On obtient 23 g (rendement de 63 %) de l'anilide de l'acide (nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 acétylacétique pur, fondant à 40 132° ; le point de fusion ne change pas après recristallisation

71 00498

5

2121394

dans l'éthanol.

EXEMPLE 3 :

Pyridyl-2 amide de l'acide méthyl-2 trifluorométhyl-6 indole carboxylique-3.

5 On hydrogène, à la pression normale, pendant une heure, 3,67 g (0,01 mole) de pyridyl-2 amide d'acide (nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 acétylacétique dans 40 ml d'éthanol, en présence de 0,3 g de charbon palladié à 10 %. L'absorption d'hydrogène ayant cessé, on filtre le cataly-  
10 seur et on le rince avec de l'éthanol chaud. On évapore les filtrats sous vide et on provoque la cristallisation du résidu par addition d'éther. Après recristallisation dans 10 ml d'éthanol, on obtient 1,6 g (rendement de 50 %) de l'amide pur : P = 248° (avec décomposition).

15 On prépare de la manière suivante le pyridyl- amide utilisé comme matière première.

On ajoute, peu à peu, une solution de 29 g (0,163 mole) de N-pyridyl-2 acétylacétamide dans 100 ml de diméthylformamide à une suspension de 8 g (0,33 mole) d'hydru-  
20 sodium dans 50 ml de diméthylformamide. On forme ainsi le dérivé sodé de l'acétylacétamide. On ajoute alors au mélange une solution de 37 g (0,163 mole) de nitro-2 trifluorométhyl-4 chlorobenzène dans 100 ml de diméthylformamide en agitant et maintenant la température à 30 - 35°. On chauffe ensuite le  
25 mélange à 50° pendant 3 heures. Après l'avoir filtré, on acidifie le filtrat par de l'acide acétique et on chasse le solvant sous vide. On reprend le résidu par de l'eau et de l'éther. Après avoir séché la solution étherée sur du sulfate de sodium et chassé le solvant, on obtient un résidu qui cristallise au  
30 contact du méthanol. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 39 g (rendement de 65 %) de pyridyl-2 amide d'acide (nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 acétylacétique pur, fondant à 123°.

EXEMPLES 4 à 10 :

35 En opérant d'une manière analogue à celle qui est décrite dans les exemples précédents, on prépare les méthyl-2 indole carboxamides-3 suivants, répondant à la formule (I):

71 00498

6

2121394

Ex.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	X	Y	P.F. (solvant de recristallisation)	Rdt. %
4	$N(CH_3)_2$	5-Cl	H	254° (diméthylformamide)	91 %
5	$N(CH_3)_2$	6-Cl	H	230° (diméthylformamide)	84 %
6	$N(CH_3)_2$	6-F	H	220° (méthoxy-éthanol)	63 %
7	$N(CH_3)_2$	6-CF <sub>3</sub>	H	218° (méthoxy-éthanol)	70 %
8	$N(CH_3)_2$	6-NO <sub>2</sub>	H	260° (diméthylformamide)	52 %
9	$\begin{array}{c} H \\   \\ N \\   \\ CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	H	218° (méthoxy-éthanol)	75 %
10	$\begin{array}{c} H \\   \\ N \\   \\ CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	6-CF <sub>3</sub>	H	265° (méthoxy-éthanol)	86 %

On prépare de même, d'après les conditions opératoires décrites précédemment, les composés intermédiaires identifiés dans le tableau suivant par les valeurs des symboles de la formule II.

	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	X	Y	P.F. (solvant de recristallisation)	Rdt. %
20	$N(CH_3)_2$	5-Cl	H	116° (éthanol)	25 %
	$N(CH_3)_2$	4-Cl	H	87° (éthanol)	48 %
	$N(CH_3)_2$	4-F	H	140° (méthanol)	60 %
	$N(CH_3)_2$	4-CF <sub>3</sub>	H	122° (éthanol + eau)	54 %
	$N(CH_3)_2$	4-NO <sub>2</sub>	H	102° (éthanol)	97 %
25	$\begin{array}{c} H \\   \\ N \\   \\ CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	H	102° (éthanol)	58 %
30	$\begin{array}{c} H \\   \\ N \\   \\ CH_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	4-CF <sub>3</sub>	H	122° (éthanol)	53 %

71 00498

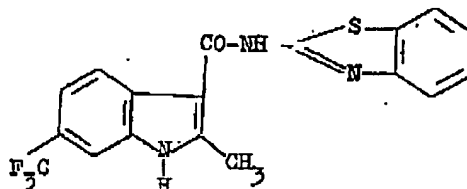
7

2121394

## EXEMPLE 11 :

Benzothiazolyl-2 amide de l'acide méthyl-2  
trifluoro-méthyl-6 indole carboxylique.

5



10 On dissout, à la température de 70°, 5,1 g (0,012 mole) de N-benzothiazolyl-2 (nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 acétylacétamide dans un mélange de 40 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau. A cette solution on ajoute peu à peu, en 10 minutes, 5,3 g (0,008 atome-gramme) de zinc en poudre, en agitant et en maintenant  
15 la température à 85 - 90°. On poursuit l'agitation, à cette température, pendant 30 minutes puis on refroidit le mélange. On essore le solide formé, on le reprend par 100 ml de méthoxy-éthanol bouillant, on filtre pour enlever le zinc qui n'a pas réagi et on dilue le filtrat par de l'eau : on précipite ainsi le pro-  
20 duit indolique. On récupère un peu de ce dernier, en diluant par de l'eau la solution acétique de réaction. Après recristallisation dans 40 ml d'éthanol, on obtient 2,9 g (rendement = 64 %) de l'amide indolique pur : F = 270° (avec décomposition).

On prépare de la manière suivante le benzothiazolyl-amide utilisé comme matière première.

On ajoute, peu à peu, 11,7 g (0,05 mole) d'acétylacétamido-2 benzothiazol à une suspension de 2,4 g (0,1 mole) d'hydruure de sodium dans 70 ml de diméthylformamide, pour effectuer la sodation. A la solution de dérivé sodé, on ajoute en-  
30 suite, en une heure, une solution de 11,3 g (0,05 mole) de nitro-2 trifluorométhyl-4 chlorobenzène dans 50 ml de diméthylformamide, en agitant et refroidissant le mélange pour maintenir sa température à 30°. On poursuit l'agitation pendant 15 heures à la température ordinaire puis on filtre le mélange, on acidifie le  
35 filtrat par HCl 10 N en quantité théorique et on évapore sous vide. On reprend le résidu par de l'eau et du chloroforme bouillant. A partir de la phase chloroformique, on isole l'amide indolique, qu'on recristallise dans 100 ml d'éthanol : on obtient 13 g (rendement = 61 %) du benzothiazolylamide de l'acide (nitro-2 trifluorométhyl-4 phényl)-2 acétoacétique pur : F = 179°.

71 00498

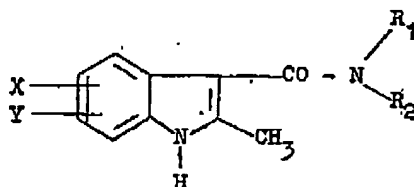
8

2121394

## REVENDICATIONS

1.- Procédé de préparation de dérivés amidés  
d'acide méthyl-2 indole carboxylique-3 répondant à la formule

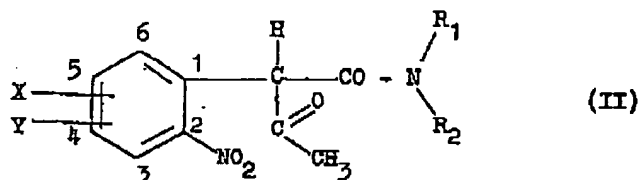
5



10

dans laquelle les symboles  $R_1$  et  $R_2$  désignent des représentants,  
identiques ou différents, de la classe constituée par l'hy-  
drogène et les radicaux alcoyles, aralcoyles, aryles et hété-  
rocycliques (tels que pyridyle et benzothiazolyle) sans ou avec  
15 substituants et les symboles X et Y désignent des représentants,  
identiques ou différents, de la classe constituée par l'hydrogène,  
les halogènes, le groupe trifluorométhyle, le groupe nitro, le  
groupe amino et les groupes carboxylique et sulfonique ainsi  
que leurs dérivés fonctionnels, procédé caractérisé par le fait  
20 qu'on réduit un dérivé d'acide (nitro-2 phényl)-2 acétylacétique  
répondant à la formule II

25



(II)

(dans laquelle les symboles  $R_1$  et  $R_2$  et X et Y ont les significa-  
tions indiquées ci-dessus).

30

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé  
en ce qu'on effectue la réduction par de l'hydrogène en présence  
d'un catalyseur d'hydrogénation.

3.- Procédé selon la revendication 2, caractéri-  
sé en ce que le catalyseur est du palladium monté sur un  
35 support et qu'on effectue la réduction à la température ordi-  
naire sous une pression d'au moins une atmosphère.

4.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé  
en ce qu'on effectue la réduction au moyen d'un composé ré-  
ducteur.

71 00498

9

2121394

5.- Un dérivé amidé d'acide méthyl-2 indole  
carboxylique-3 qui est un représentant du groupe constitué  
par les diméthylamides des acides méthyl-2 indole carboxylique-3,  
méthyl-2 chloro-5 indole carboxylique-3, méthyl-2 chloro-6 indole  
5 carboxylique-3, méthyl-2 fluoro-6 indole carboxylique-3, méthyl-2  
trifluorométhyl-6 indole carboxylique-3 et méthyl-2 nitro-6  
indole carboxylique-3, l'anilide de l'acide méthyl-2 trifluoro-  
méthyl-6 indole carboxylique-3, les N-benzyl-amides des acides  
méthyl-2 indole carboxylique-3 et méthyl-2 trifluorométhyl-6  
10 indole carboxylique-3 et le N-(pyridyl-2)-amide ainsi que le  
N-(benzothiazolyl-2)-amide de l'acide méthyl-2 trifluorométhyl-6  
indole carboxylique-3.

6.- Un dérivé d'acide phényl-2 acétylacétique qui  
est un représentant du groupe constitué par les diméthylamides  
15 des acides (nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

(chloro-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

(chloro-5 nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

(fluoro-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacétique,

20

(trifluorométhyl-4 nitro-2 phényl)-2 acétylacé-  
tique

et (dinitro-2,4 phényl)-2 acétylacétique,  
de l'anilide de l'acide (trifluorométhyl-4 nitro-2 phényl)-2  
acétylacétique, des N-benzyl-amides des acides (nitro-2 phényl)-2  
acétylacétique et (trifluorométhyl-4 nitro-2 phényl)-2  
25 acétylacétique et du N-(pyridyl-2)-amide ainsi que du N-(benzo-  
thiazolyl-2)-amide de l'acide (trifluorométhyl-4 nitro-2  
phényl)-2 acétylacétique.

7.- Procédé de préparation du composé de la  
revendication 6, caractérisé par la condensation du dérivé  
30 amidé correspondant d'acide acétylacétique, sous forme de composé  
sodé, avec le nitro-2 halogéno benzène éventuellement porteur  
du ou des substituants juxtaposés appropriés.